

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

210

Année 1892

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue jeudi 23 juin 1892, à 1 heure

Par JACQUES ONANOFF

Né à Nakitchewan (Russie), le 24 janvier 1859

SUR UN CAS D'ÉPITHÉLIOMA

(ÉTUDE HISTOLOGIQUE)

Président : M. CHARCOT, professeur.

*Juges : MM. { DIEULAFOY, professeur.
 { BALLET, HANOT, agrégés.*

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS

OLLIER-HENRY, LIBRAIRE-ÉDITEUR

11, 13, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 11, 13

1892

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

219

Année 1892

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue jeudi 23 juin 1892, à 1 heure

Par JACQUES ONANOFF

Né à Nakitchewan (Russie), le 24 janvier 1859

SUR UN CAS D'ÉPITHÉLIOMA (ÉTUDE HISTOLOGIQUE)

Président : M. CHARCOT, professeur.

*Juges : MM. { DIEULAFOY, professeur.
 { BALLET, HANOT, agrégés.*

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS

OLLIER-HENRY, LIBRAIRE-ÉDITEUR

11, 13, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 11, 13

1892

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. BROUARDEL
Professeurs	MM.
Anatomie.	FARABEUF
Physiologie	CH. RICHET.
Physique médicale.	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale.	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale	BAILLON.
Pathologie et thérapeutique générales.	BOUCHARD.
Pathologie médicale	DIEULAFOY
Pathologie chirurgicale	DEBOVE
Anatomie pathologique	LANNELONGUE.
Histologie	CORNIL.
Opérations et appareils.	MATHIAS DUVAL.
Pharmacologie.	TILLAX.
Thérapeutique et matière médicale.	N
Hygiène.	HAYEM.
Médecine légale	PROUST.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BROUARDEL.
Pathologie comparée et expérimentale.	LABOULBÈNE.
	STRAUS.
	G. SÉE.
Clinique médicale	POTAIN.
	JACCOUD.
	PETER.
	GRANCHER.
Maladie des enfants	
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.	BALL.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	FOURNIER.
Clinique des maladies du système nerveux	CHARCOT.
	VERNEUIL.
Clinique chirurgicale	LE FORT.
	DUPLAY.
	LE DENTU.
Clinique des maladies des voies urinaires	GUYON.
Clinique ophthalmologique	PANAS.
Cliniques d'accouchements	TARNIER.
	PINARD.

Professeurs honoraires.

MM. SAPPEY, HARDY, PAJOT et REGNAULD.

Agrégés en exercice

MM. BAILLET	MM. FAUCONNIER	MM. NÉLATON	MM. RIBEMONT
BAR	GILBERT	NETTER	DESSAIGNES
BLANCHARD	GLÉY	POIRIER, chef	RICARD
BRISAUD	HANOT	des travaux	ROBIN (Albert)
BRUN	HUTINEL	anatomiques	SCHWARTZ
CAMPENON	JALAGUIER	POUCHET	SEGOND
CHANTEMESSE	KIRMISSON	QUENU	TUFFIER
CHAUFFARD	LETULLE	QUINQUAUD	VILLEJEAN
DÉJÉRINE	MARIE	RETERER	WEISS
	MAYGRIER	REYNIER	

Secrétaire de la Faculté : M. Ch. PUPIN.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

SUR UN CAS D'ÉPITHÉLIOMA

(Étude histologique)

Ce petit travail a été fait au laboratoire de M. le Professeur Charcot. Je saisis ici l'occasion d'exprimer à mon éminent maître ma profonde reconnaissance pour l'accueil qui m'a été fait dans son service pendant de longues années. J'ai trouvé en lui un maître indulgent, mais un critique éclairé, subordonnant tout à l'observation exacte et au déterminisme scientifique. Pendant les six années que j'ai passées dans son service, j'ai eu tout à ma disposition pour travailler et m'instruire. Je remercie ses chefs de clinique ses internes, et ses externes en fonction des six dernières années tous devenus mes amis. M. le Dr Marie m'a beaucoup aidé de ses conseils éclairés, M. Babinski pendant une année entière ne s'est pas fatigué de nous encourager dans l'étude difficile de la symptomatologie nerveuse.

Je dois à M. Vigouroux mes connaissances de l'électricité médicale. MM. Huet, Gilles de la Tourette, Souques, Guinon, Jean Charcot, Dutil ; je les remercie tous pour leur amabilité.

M. Richet, directeur du laboratoire, ne nous refusait jamais ses conseils.

M. Blocq, avec qui j'ai publié plusieurs travaux, était pour moi un ami à toute épreuve. Nous avons usé maintes fois des conseils de M. Parinaud dans l'étude d'ophtalmologie. La liste des personnes qui m'ont été utiles pendant mon séjour à Paris est longue.

M. François Franck, directeur du laboratoire de physiologie au Collège de France, était pour nous un maître sous la direction duquel j'ai travaillé pendant trois ans.

Parmi mes maîtres et amis, M. Raymond, médecin des hôpitaux, doit recevoir ici ma profonde reconnaissance pour tout ce qu'il a fait pour moi. D'un maître qu'il a été il est devenu un ami éclairé qui m'a dirigé pour une grande partie de mes recherches. Etranger à Paris j'ai trouvé partout où je travaillais, des amis et des maîtres qui m'ont été utiles et nécessaires, et en retournant dans mon pays je n'oublierai pas toute la reconnaissance que je leur dois.

Le point de départ du travail actuel se trouve dans une autopsie que j'ai faite dans le service de M. le Dr Raymond, il y a trois ans et dans une tumeur qui m'a été confiée par M. le Dr Babinski. De la première autopsie je n'ai eu à ma disposition que la moelle épinière, de la seconde que la tumeur. D'après les renseignements qui m'ont été fournis très obligeamment par M. Babinski la tumeur siégeait à la base du cerveau, elle englobait de tous les côtés le tuber cinéreum s'étalait en forme de châtaigne sur la selle turcique, adhérait en partie au corps pituitaire, en haut elle pénétrait dans la masse cérébrale.

Les symptômes cliniques et les altérations du système nerveux seront décrits dans un mémoire personnel à M. Babinski, moi, je ne me propose que l'étude histologique de la tumeur.

Quelques-uns des vaisseaux sanguins de notre tumeur avaient une gaine lymphatique partielle ou complète; cette particularité qu'on trouve dans le système nerveux central nous a décidé d'étudier l'histologie pathologique des espaces lymphatiques d'une moelle dont la grande netteté des lésions a facilité notre tâche.

Une autre considération d'un intérêt général m'a décidé de réunir l'étude de ces deux cas qui n'ont aucun rapport à première vue. Les vaisseaux sanguins de la tumeur sans que le moindre doute soit possible sont de nouvelle formation; ils ne sont pas ceux qui existaient

déjà dans le tissu envahi par la tumeur, mais ils se sont formés dans la tumeur même et pourtant ils ont le caractère des vaisseaux du système nerveux central.

Dans la moelle, le second objet de notre étude, on trouve un grand nombre de vaisseaux de nouvelle formation qui sont exactement formés sur le type de vaisseaux normaux de la moelle épinière. Ainsi il se pose une question : le type des vaisseaux nouvellement formés dépend-il du milieu dans lequel ils se développent ou ce type est-il donné par leur origine héréditaire ? Nous tâcherons de répondre à cette question plus loin quand nous aurons eu examiné les vaisseaux médullaires.

La tumeur de la base du cerveau est un épithélioma du type malpighien, mais dans différentes formations cellulaires on trouve des éléments qui doivent être rapportés par leur genèse et leur forme à l'épithélium des gaines lymphatiques des vaisseaux du système nerveux central, ainsi on comprend encore une fois la raison pour laquelle nous nous sommes trouvé obligé de compléter l'étude de la tumeur en question par celle de quelques lésions trouvées par nous dans la moelle épinière.

DESCRIPTION DE LA TUMEUR DE LA BASE DU CERVEAU.

Comme nous avons dit plus haut que la tumeur pénétrait dans la masse cérébrale, nous ne nous occuperons que de sa partie extra-cérébrale.

A la périphérie, cette partie présentait une mince paroi fibreuse que l'on pouvait détacher dans certains endroits assez facilement, à cette première paroi succédait une autre qui faisait le corps avec la tumeur et sur la coupe, à l'œil nu, on voyait les tractus fasciculés partis de cette seconde capsule pénétrer à l'intérieur en contournant des petits globes d'apparence glandulaire. Une mince tranche examinée à la loupe avait l'aspect de la glande parotide.

La tumeur m'a été remise étant déjà fixée par la liqueur de Müller, je l'ai divisée en plusieurs petits morceaux, quelques-uns ont été montés dans la celloïdine, les autres dans la paraphine.

A propos de ce dernier procédé, étant moins souvent employé que le premier, je crois utile de donner quelques détails, ne m'arrêtant que sur les particularités les moins connues. La pièce étant déshydratée par les alcools de plus en plus forts, il s'agit de choisir une essence qui altère le moins les tissus ; après l'emploi d'un grand nombre d'essence je me suis arrêté au xylol ; avant de mettre les pièces dans le xylol, surtout si elles mesurent plus d'un centimètre cube, je les plonge pour six heures

dans un mélange de xylol et d'huile d'aniline incolore, parties égales, puis on les met dans le xylol pur (de 2 à 5 heures) deshydraté par le sulfate de cuivre calciné. On a l'habitude après le bain de xylol de faire subir aux pièces un bain de térébenthine, procédé sûrement mauvais qui altère les éléments délicats d'une façon fâcheuse. L'emploi de la térébenthine a pour but d'enlever le xylol qui rend la paraphine cassante. Sorties du xylol je mets les pièces dans la paraphine liquide fondant à 45°, après un séjour dans une étuve chauffée à 46°, pendant une heure la pièce est transportée dans une paraphine fondant à 50° et maintenue 1 heure à la température de 53°.

Il est important de n'employer dans l'inclusion définitive que la quantité de paraphine strictement nécessaire pour former le bloc, le refroidissement de la paraphine étant très lent, elle se cristallisera à l'intérieur de la pièce qui sera perdue. Pour avoir l'homogénéité parfaite de la paraphine de l'inclusion il faut recevoir la pièce avec la paraphine dans de petites boîtes à parois minces de fer-blanc plongées dans de la glace pilée avec du sel de cuisine. Encore quelques mots sur la manière de coller les coupes paraphinées sur les lames, il ne faut pas songer à manier ces coupes d'une grande minceur (0,002 ou 0,003 millimètres) comme on le fait avec les coupes ordinaires.

Tous les procédés, sauf celui à l'eau distillée, doivent être rejetés. La bande des coupes est divisée en longueur voulue et distribuée sur les lames de façon à ne pas perdre la filiation des coupes, avec une pipette on fait

arriver de l'eau distillée, 10-20 gouttes pour une lame ordinaire, l'eau s'introduit seule entre les coupes et le verre, il faut surveiller qu'il n'y ait pas de traînées blanches et des points qui seraient dus à la présence des bulles d'air sous les coupes qui nagent sur l'eau.

On décante l'excès d'eau et on les laisse dans une chambre chaude et bien sèche 24 heures. Les coupes préparées ainsi peuvent être conservées des semaines entières, bien entendu à l'abri de la poussière. Si la pièce a été colorée en masse on dissout la paraphine par le xylol et on monte les coupes au baume.

Si on se propose de colorer les coupes sur les lames il faut, après avoir enlevé la paraphine, hydrater les coupes, enlever le xylol par l'huile d'aniline, cette dernière par l'alcool et enfin laver les coupes par l'eau ; préparées ainsi elles peuvent subir différentes méthodes de coloration. Plus loin j'indiquerai, chaque fois que besoin y sera, les colorations que j'employais.

Reprenons la description de notre tumeur. Les préparations examinées à un faible grossissement nous montrent des formations bien distinctes : 1° Une fibreuse contenant des cellules éparses et des vaisseaux qui de la périphérie entre dans l'épaisseur de la tumeur, se subdivise et se réunit à des prolongements de même nature venus des autres points de la périphérie et elle forme des alvéoles qui sont occupées par une autre formation exclusivement cellulaire et d'aspect lobulaire.

L'examen des coupes en séries nous permet de nous rendre compte de la forme générale de cette deuxième partie de la tumeur.

Que l'on s'imagine un long canal cylindrique contourné en différents sens, qui émet des canaux secondaires, des ampoules, qui souvent se dilate lui-même ou se rétrécit, on aura la meilleure idée de la forme en espace du territoire exclusivement cellulaire de notre tumeur, c'est ces canaux et ces ampoules qui sont enveloppés de tous les côtés par une épaisse couche de la formation fibreuse.

Sur les coupes, la formation cellulaire présente les aspects les plus variés, des cercles, des rosettes, des traînées cellulaires limitées toujours par les lignes courbes. L'examen des coupes en séries poussé aussi loin que possible montre la continuité ininterrompue de la formation cellulaire. Nulle part je n'ai pas pu découvrir des amas cellulaires isolés de même nature que la masse principale. Si on examine à un grossissement de 100 ou 150 la coupe transversale d'un des cylindres mentionnés plus haut, on constate que la paroi du cylindre est formée par une seule assise de cellules cylindriques, tandis que sa lumière contient de grosses cellules ovoïdes transparentes, se colorant mal par les procédés habituels.

Voyons maintenant quelle est la structure intime du stroma et du territoire cellulaire de notre tumeur.

I

Stroma. — La zone périphérique du stroma forme la véritable capsule d'une épaisseur de 0,2 mm. environ, elle est unie au stroma fondamental par de fines fibrilles passant obliquement d'une partie à l'autre.

L'espace qui sépare la zone périphérique du stroma est virtuel et n'apparaît réellement que si on exerce des petites pressions sur le couvre-objet. Cette zone est formée par des fibrilles serrées les unes contre les autres et plus ou moins parallèles. Leur finesse est telle que l'objectif à immersion (le 16 de Zeutz) les fait voir encore comme de fines fibrilles délicates.

Par la dissociation on arrive à constater qu'elles se divisent, souvent la branche mère est plus mince que les branches filles. Parmi toutes ces fibres parallèles sont logées perpendiculairement ou obliquement d'autres fibrilles encore plus minces et les hasards de dissociation encore mieux que les coupes dans différents sens montrent que ces dernières forment un réseau dont les mailles sont traversées par les fibrilles parallèles.

Le réseau, autant que j'ai pu m'en rendre compte, dans une certaine étendue, est formé par un seul élément fibrillaire. Il est difficile de savoir si le réseau est formé par la suture d'un grand nombre de fibrilles de différente direction ou si la formation des mailles closes est primitive. Cette dernière hypothèse nous paraît plus conforme aux idées actuelles sur la genèse des formations fibrillaires morphologiquement indépendantes du corps cellulaire.

Nous avons dit plus haut que la tumeur a été fixée et durcie par la liqueur de Muller, c'est un procédé fâcheux pour l'étude chimique des tissus ; les réactions chromochimiques des substances albuminoïdes en général sont difficiles à obtenir dans ce cas. Pour avoir une idée approximative de la nature des fibrilles de la zone périphérique voici le procédé que nous avons employé : les coupes faites dans la parafine, collées sur les lames après avoir été hydratées, sont mises pour 2 heures dans un bain d'eau distillée chauffé à 40°. De ce bain je les ai plongées dans l'eau mélangée d'acide acétique (10 p. 100) pour une heure ; après ce laps de temps les coupes sont lavées et colorées par l'hématoxyline suivie d'une coloration par la saphranine.

Toutes les fibrilles de la zone périphérique restent incolores, il en est de même pour les fibres du stroma général, la structure fibrillaire est à peine marquée par l'éclairage oblique. Si on examine les mêmes préparations sans aucune coloration consécutive après l'action de l'acide acétique on ne découvre aucune structure fibrillaire ; les mêmes préparations fortement deshydratées et séchées dans l'étuve à 30°, font voir de nouveau la structure fibrillaire. Une coupe transversale de la moëlle épinière atteinte de maladie de Friedreich avec sclérose complète des cordons postérieurs, traitée de la même manière (avec durcissement préalable dans la liqueur de Muller) présente toutes ses fines fibrilles fortement colorées par la saphranine, tandis que la première reste incolore ou faiblement teintée en rose.

La saphranine peut être remplacée par l'éosine dans

ce procédé. M. Weigert a trouvé la coloration élective de la névroglie, mais il n'a pas encore divulgué sa méthode.

De ce qui précède je conclus que la nature des fibrilles de la zone périphérique n'est nullement névroglie mais franchement conjonctive.

Dans la zone périphérique on trouve des cellules éparcées et jamais groupées en amas. Sur une étendue de 0,16 millimètres carrés pour 0,005 millimètres d'épaisseur on ne constate que 3 ou 4 cellules. D'après leur forme on peut les grouper dans quatre catégories : 1° petites cellules à protoplasma peu abondant, à noyau sphérique qui mesure 0,005 millimètres ; 2° cellules à noyau allongé ; 3° grosses cellules plates à noyau ovoïde, aplati lui-même ; et enfin 4° cellules encore plus grandes ayant 2 ou 3 prolongements épais et courts à noyau ovoïde contenant un nucléole.

1° Les cellules de la première catégorie sont des leucocytes, leur forme, leur dimension et leur noyau indiquent suffisamment leur nature.

A propos de l'étude du noyau des leucocytes je dois dire que malgré le traitement de toute la pièce par la liqueur de Muller j'ai pu constater des détails de structure qui s'observent ordinairement et le plus facilement par les fixateurs spéciaux comme la liqueur de Flemming ou le sublimé. Gaule a proposé une quadruple coloration des préparations, après la fixation préalable de la pièce par le sublimé. M. Loukijanoff, professeur de pathologie générale à Varsovie, secondé par ses élèves a étudié d'une façon approfondie la quadruple coloration par

l'hématoxyline, la nigrosine, l'éosine et la saphranine. Dans son *Traité des éléments de pathologie générale de la cellule*, œuvre importante et d'un grand intérêt, j'ai puisé largement soit des vues générales, soit des méthodes d'étude. Pour ceux qui s'intéressent à l'étude de la cellule malade je les renvoie à ce traité, où ils trouveront les indications bibliographiques des plus complètes : il a paru en deux langues, russe et allemande.

Il n'est pas rare de trouver dans le stroma général de la tumeur des leucocytes contenant 2, 3 ou 4 noyaux d'égale grandeur, à côté des autres en nombre plus considérable qui ne contiennent qu'un seul noyau. Les cellules polynucléaires réagissent d'une autre manière vis-à-vis des matières colorantes que les leucocytes mononucléaires. Les polinoyaux des premières cellules se colorent en rouge tandis que les mononoyaux se colorent en violet si on traite les coupes par l'hématoxyline d'abord et par la saphranine ensuite.

Cette différence de coloration étudiée d'une façon spéciale par Kosinski, élève de Loukijanoff, est très instructive.

Toujours dans toutes les circonstances physiologiques ou pathologiques les noyaux des cellules adultes, en repos au point de vue de la division cellulaire, sont hématoxylophiles, c'est-à-dire dans la coloration double (hématoxyline suivie de saphranine) prennent une teinte violette, mais aussitôt que les cellules entrent en division, pendant toute la durée de ce processus et quelque temps après la séparation de deux cellules filles, leurs noyaux deviennent saphranophiles et se colorent en rouge par le procédé

indiqué. Cela est vrai aussi bien pour la division indirecte que directe. L'examen des leucocytes de la zone périphérique du stroma n'a relevé aucune trace d'une vision récente des noyaux. Pas un seul globule blanc polynucléaire, noyau toujours rond, sans trace d'étranglement ni d'allongement. Tous ces noyaux sont hématoxylophiles. De là je déduis que les leucocytes de cette zone ne sont pas en état de prolifération et leur origine est extrinsèque par rapport à elle.

2° Les cellules à noyau allongé sont fusiformes, d'une grande longueur, et doivent être considérées comme fibres-cellules. Une particularité permet de les observer facilement : on trouve dans la zone que nous étudions quelques-unes de ces fibres-cellules calcifiées et comme on sait que les éléments qui ont subi la dégénération calcaire se colorent par la saphranine en rouge intense qui les fait découvrir au milieu des tissus qui n'ont pas souffert d'une même dégénération, la double coloration fait apparaître leur corps en rouge et leurs noyaux en violet bleu ; malgré cette netteté de coloration on ne découvre pas de ramification ; les deux prolongements de la fibre-cellule fusiforme sont simples.

Nous reprendrons plus en détail l'étude de ces fibres quand nous examinerons le stroma général où elles se trouvent en nombre considérable.

3° Les cellules plates et 4° les cellules à prolongements courts et épais ne se distinguent les unes des autres d'une façon précise que par la présence d'un nucléole dans le noyau de ces dernières, celles-là sont aussi plates que les premières, quant aux prolongements ils dépendent

certainement de la forme irrégulière du corps cellulaire. La présence ou l'absence du nucléole suffit-elle pour différencier deux catégories de cellules d'une façon générale ? Assurément non.

Dans les noyaux sans nucléole distinct, on découvrait facilement quelques granulations colorées en rouge (saphranophiles), tandis que le noyau lui-même était hématoxylophile. Je répète ici encore une fois que ces réactions existaient bien que la tumeur séjournât dans la liqueur de Müller. Dans les noyaux nucléolaires les nucléoles se coloraient partout en rouge.

En examinant attentivement on pouvait constituer une série de transitions des granulations éparses jusqu'au nucléole unique ; en outre il y avait une certaine relation entre le nombre de plasmasomes (granulations saphranophiles) et la grandeur du corps cellulaire ; les cellules plus grandes contenaient plus de plasmasomes et celles dont le noyau possédait un gros nucléole unique étaient en même temps les plus grandes.

Ces cellules, vues de profil, étaient d'une minceur extrême. D'après ce qui a été dit elles doivent être considérées comme les cellules fixes du tissu conjonctif. Dans la zone que nous étudions on trouvait de place en place des petits vaisseaux dont la lumière était comblée par 5 ou 6 globules rouges du sang. Quelques vaisseaux possédaient une paroi d'une minceur extrême, dans quelques cas la paroi vasculaire ne contenait pas un seul noyau, dans d'autres on voyait un seul noyau mince, allongé, courbé concentriquement à la paroi, et faisant saillie dans la lumière du vaisseau. Dans d'autres endroits les

vaisseaux présentaient une structure plus avancée, possédant dans leurs parois quelquefois 2 ou 3 rangées de noyaux, leur lumière était encore plus petite que celle des vaisseaux à parois minces.

Les rares leucocytes contenus dans les vaisseaux se coloraient de préférence par l'hématoxyline et ne présentaient qu'un seul noyau.

Quelques vaisseaux possédaient une gaine lymphatique bien formée ; les espaces lymphatiques périvasculaires communiquaient avec d'autres espaces en forme de fente sur la paroi desquels on constatait un noyau allongé ; sur la coupe oblique de la fente le noyau vu de face avait la forme d'un large ovoïde. Par-ci par-là on voyait quelques fibres élastiques.

Le résumé de l'examen de la zone périphérique de notre tumeur peut se formuler ainsi :

La capsule est une production entièrement conjonctive sans aucune tendance hyperplasique, ressemblant à s'y méprendre par sa structure à la pie-mère cérébrale, cette dernière partie de la conclusion n'est pas sans importance comme nous le verrons plus tard.

Passons maintenant à la description du stroma fondamental de notre tumeur.

b. — La forme générale du stroma qui englobe de tous côtés la formation cellulaire dépend entièrement de cette dernière.

Nous examinerons successivement tous les éléments qu'on trouve dans ce stroma : fibres, cellules, vaisseaux sanguins et lymphatiques.

Sa plus grande masse est formée par les fibres conjonc-

tives se comportant vis-à-vis des réactions chromo-chimiques exactement comme celles de la zone périphérique ; leur épaisseur et leur fréquente dégénération calcaire les distinguent de ces dernières.

A la limite externe des cylindres cellulaires les faisceaux des fibres sont parallèles à la circonférence.

La plupart des grosses fibres contiennent un noyau fusiforme, de temps en temps on voit les noyaux divisés en deux ; dans ce cas ils ont l'aspect de deux cônes courbés l'un vers l'autre par leurs bases.

Le plus grand nombre de fibres est calcifié, mais une coupe traitée par l'alcool absolu et l'éther, examinée dans l'eau à la lumière polarisée ne faisait voir que de très rares points éclairés sans jeu de couleurs spectrales, ce qui montre l'absence de formes cristallines.

Les traînées et les grosses granulations opaques (coupes transversales des fibres) se trouvaient dans toute l'étendue du stroma.

Une coupe traitée par l'acide acétique ou chlorhydrique devenait transparente dans tous les points.

Une grosse fibre calcifiée examinée au microscope pendant qu'on faisait passer sous la lamelle un courant d'acide acétique, d'opaque qu'elle était devenait transparente de la périphérie au centre et en même temps on voyait apparaître de fines bulles de gaz couvrant la fibre ; je n'ai pas pu saisir si ces bulles se formaient d'abord à l'intérieur de la fibre. A un moment donné le dégagement de bulles cessait avant que la fibre devint transparente au centre.

A ce moment les bulles de gaz enlevées par un courant

d'eau distillée ne réapparaissaient plus sous l'influence de l'acide acétique ou chlorhydrique, tandis que la fibre devenait de plus en plus transparente, et, au bout d'une heure elle était aussi claire au centre qu'à la périphérie.

De tous ces faits nous concluons que tant que l'acide agit sur la matière minérale incrustée dans la portion périphérique de la fibre les bulles de gaz se dégagent, mais une fois cette partie périphérique de l'incrustation dissoute la production de ces bulles cesse, quoique sa partie centrale continue à disparaître sous l'influence de l'acide. Par conséquent la partie périphérique de l'incrustation est constituée par un sel à l'acide carbonique, dont la base est la chaux, et sa partie centrale est un phosphate de chaux.

Les éléments cellulaires que l'on trouve dans le stroma fondamental sont de même nature morphologique que ceux de la zone périphérique, avec cette différence qu'ils sont en plus grand nombre et qu'ils présentent la trace d'une activité vitale plus considérable.

Le plus grand nombre des leucocytes possède deux, trois et quatre noyaux contenus dans un seul corps cellulaire. La division du noyau est directe, il n'en est pas de même pour les cellules fusiformes, leurs noyaux présentent plusieurs phases de karyocinèse, dès le stade de la charpente nucléaire en réseau jusqu'à la séparation de deux noyaux fils. Cette hyperplasie n'est pas de même intensité dans toutes les parties du stroma, elle est plus prononcée dans le voisinage des vaisseaux. La prolifération des cellules plates est bien marquée ; leur division est indirecte aussi.

Les vaisseaux sanguins et surtout leurs gaines lymphatiques présentent pour nous l'intérêt le plus grand.

Les petits vaisseaux capillaires se trouvent dans la majeure partie du stroma ; en outre des globules rouges, ils contiennent généralement de nombreux leucocytes, la plupart polynucléaires.

Les vaisseaux sanguins lacunaires ne sont pas rares dans notre tumeur. Ils jouent un rôle considérable dans l'hyperplasie cellulaire du stroma et à ce point de vue ils méritent quelque description détaillée.

Dans la forme la plus simple ils présentent la disposition suivante : autour d'une partie de la circonférence de la paroi vasculaire, qui est tournée généralement vers le centre de la tumeur, sont groupés des petits vaisseaux capillaires ayant de minces parois communes. Quelquefois on voit sur la coupe une mince lame, contenant quelques fibres et des cellules plates, à partir d'un des points de la paroi interne du vaisseau pour aller à un autre, la cloison ainsi formée n'est pas toujours complète. Dans les angles formés par suite de groupement des vaisseaux se trouvent logé un nombre considérable de cellules.

Pour la plupart elles sont plates, à noyau ovoïde de face et allongé de profil. Dans la lumière des vaisseaux ainsi groupés on observe un nombre considérable de leucocytes, tous en division directe, ils infiltrent en même temps d'une façon marquée le tissu immédiatement environnant.

De temps en temps la paroi vasculaire est divisée en deux lames circonscrivant un espace allongé en forme de fente ; à la face interne, faisant saillie en dedans, sont logés des noyaux largement espacés.

Quelques-uns de ces espaces sont remplis par des globules rouges du sang, les autres, exclusivement par

les leucocytes, et ici nous sommes en présence de vaisseaux lymphatiques distincts quoique encore en rapport intime avec le vaisseau sanguin, mais gardant son individualité; on trouve des espaces lymphatiques dans tous les points du stroma fondamental dont la lumière est occupée par quelques leucocytes.

Il m'est arrivé de constater un véritable gros vaisseau lymphatique éloigné des vaisseaux sanguins. Il mesurait 0,25 millimètres de diamètre et était rempli par des globules blancs, dont bon nombre étaient en état de division et contenaient plusieurs noyaux.

Je vais décrire maintenant un phénomène qui, à première vue, paraîtra avoir une importance décisive dans la genèse de notre tumeur, mais qui, en réalité, du moins à mon avis, n'a qu'une valeur banale. Sur quelques-unes des préparations on pouvait voir la paroi interne d'un petit vaisseau lymphatique contenir plusieurs assises de cellules; ce vaisseau dépendait ordinairement de la paroi d'un vaisseau sanguin lacunaire et la prolifération de l'endothélium lymphatique se montrait toujours non sur la partie de la paroi lymphatique adossée au vaisseau sanguin mais sur la paroi libre. L'amas cellulaire ainsi formé s'avancait en deux sens opposés, d'un côté il oblitérât la lumière de son vaisseau, de l'autre il bourgeonnait dans le sein du stroma conjonctif là, les cellules, les plus périphériques se distançaient le plus les unes des autres, et ainsi elles devenaient les cellules éparses du stroma.

Ce phénomène une fois reconnu avec netteté sur des points particuliers, on le constatait plus ou moins aisément

ment dans tous les endroits de la tumeur où on voyait la néoformation active vasculaire.

Sur quelques préparations on voyait un petit vaisseau capillaire dont la lumière était oblitérée par un seul globule rouge; l'examen des coupes qui suivaient et de celles qui le précédaient, montrait la petitesse de longueur du capillaire, au capillaire faisait suite un petit tube cellulaire plein.

J'ai examiné longuement et à plusieurs reprises ces capillaires que je considère comme des cellules vasoformatrices.

Il est une autre formation qui mérite d'être signalée.

Sur une coupe large d'un demi cent. carré on trouve 2 ou 3 corps ovoïdes ou ronds situés dans le stroma; examinés à un fort grossissement ils montrent nettement leur structure cellulaire.

Leur grandeur dépasse rarement 0,05 millimètres de diamètre.

Tous ces corps ont subi l'infiltration calcaire. Décalcifiés et dissociés ils se désagrègent en cellules larges et plates d'une grande minceur, leur noyau est ovale, presque rond de face, mince et allongé de profil.

Le centre de ces corps est formé par quelques cellules polyédriques sur lesquelles viennent s'imbriquer les cellules plates en formant plusieurs couches « de pelures d'oignons ». Si on examine des coupes en séries, on trouve constamment sur un point quelconque de la périphérie de ces corps de petits amas de cellules non calcifiées dont la morphologie est celle des éléments de la formation cellulaire.

Dans notre stroma général de la tumeur, dont tous les éléments se coloraient d'une façon satisfaisante par le carmin et très intense par la saphranine, on trouvait de place en place sur quelques préparations seulement des petites plaques transparentes sans aucune structure appréciable. Ces plaques siégeaient généralement au centre d'une travée du stroma, les vaisseaux englobés par cette substance transparente avaient les parois hyalines que l'on reconnaissait par les plis circulaires contenant des noyaux allongés.

La présence de globules rouges du sang ne laissait aucun doute sur la nature de ces vaisseaux.

Dans ces plaques, ou mieux dans les corps myxomateux (c'est sous ce nom qu'ils ont été décrits par les auteurs), les noyaux conservaient parfaitement leur forme, le corps cellulaire moins bien.

Ces corps myxomateux sont entourés de tous les côtés par les éléments du stroma fondamental, ils se développent dans le sein même de ce stroma.

L'étude de la zone de transition entre les travées conjonctives et les formations myxomateuses ne laissent aucun doute sur le point de départ de ces dernières.

Au centre, le corps myxomateux est complètement hyalin, quelques cellules qu'on y trouve sont désagrégées, devenues granuleuses, se colorent très bien par le carmin et encore mieux par la saphranine ; l'acide osmique ne révèle pas de gouttelettes graisseuses.

A mesure qu'on s'approche de la périphérie du corps on voit apparaître des noyaux assez bien conservés, à ce niveau de rares fibres à contours diffus apparaissent par-

ci par-là, encore plus à la périphérie dans la zone de transition, le nombre de cellules avec le corps protoplasmique conservé et le nombre de fibres augmentent d'une façon notable, les fibres venant de la partie adjacente de la travée disparaissent en entrant dans la substance transparente, d'autres ne disparaissent qu'après avoir atteint son centre. M. Malassez a décrit minutieusement la structure même du corps myxomateux dans le cylindrome, sa description est exactement applicable à notre cas, sauf le degré de développement qui est à peine ébauché dans le nôtre ; les corps oviformes aussi faisaient défaut. Je ne connais pas de réactions chromochimiques de la dégénération myxomateuse, des pièces durcies par la liqueur de Müller, c'est par exclusion qu'on fait son diagnostic, et il peut arriver facilement que ce qu'on décrit habituellement comme dégénération myxomateuse n'a que des rapports chimiques éloignés avec le corps vitré et la production des cellules caliciformes. On connaît peu de choses sur le mécanisme intime de la production de la mucine dans le corps vitré. M. Loukijanoff est arrivé à formuler une conception fort ingénieuse à propos des produits des cellules caliciformes.

Pour lui le noyau cellulaire est le point de départ du processus ; il envoie dans le protoplasme des granulations achromatiques-hyalosomes qui deviennent le centre des boules muqueuses.

En terminant cette description de la dégénération myxomateuse partielle disséminée du stroma conjonctif je dirai que je n'ai jamais vu des cellules vacuolisées sur

aucun point du stroma, ni au centre, ni dans la zone de transition des corps myxomateux.

Ajoutons encore que la dégénération myxomateuse occupait quelquefois le cœur du territoire riche en vaisseaux simples ou lacunaires. Le rapport des productions myxomateuses avec les amas cellulaires ou la formation exclusivement cellulaire sera décrit à la suite de l'étude de cette dernière.

Le résumé de l'examen du stroma fondamental de la tumeur peut se formuler ainsi :

La plus grande partie du stroma est formée de tissu conjonctif fibrillaire, contenant un nombre appréciable de fibres cellulaires, infiltré au voisinage des vaisseaux par les leucocytes et les cellules de l'endothélium des vaisseaux et des espaces lymphatiques. Les cellules plates, minces, quelquefois ramifiées, sont, soit les cellules fixes du tissu conjonctif, soit les cellules vaso-formatrices des vaisseaux sanguins et lymphatiques. La vie du stroma peut être divisée en trois périodes d'après les états des éléments de ses différents territoires : 1° période d'état : 2° période de prolifération et 3° période de dégénération myxomateuse. Ces trois périodes sont contemporaines dans les différents points du stroma.

Il est probable que la période finale de l'évolution du type déterminé de notre tumeur correspond à la dégénération myxomateuse.

II

Abordons maintenant l'étude de la *formation* nommée par nous *exclusivement cellulaire*. Nous avons dit plus haut que sur une coupe elle présente la forme d'une glande, comme la parotide par exemple. Pour l'aspect général je renvoie à la *fig. 1*, Pl. 5, du mémoire de M. Malassez « sur le rôle des débris épithéliaux paradentaires » (voir les indications bibliogr. à la fin du travail).

L'examen successif d'un grand nombre de coupes en série nous a montré que tous les amas cellulaires sont en continuité directe les uns avec les autres.

Pour faciliter la description je prendrai un de ces amas le mieux caractérisé : nous utiliserons dans ce but la coupe d'un cylindre exactement perpendiculaire à son axe. A un grossissement de 300 diamètres on étudie facilement la dispartition des cellules. On distingue nettement deux parties cellulaires : une assise unique des cellules cylindriques forme la paroi du cylindre, dans le cercle formé par cette couche unique se trouvent des grosses cellules à protoplasma transparent vacuolisé contenant de gros noyaux. Les noyaux de la couche bordante des cellules paraissent situés sur une seule ligne circulaire ; ils sont allongés en forme d'un ovoïde de 0,01 de grand et de 0,04 millimètres de petit diamètre. Si on isole par dissociation une de ces cellules, en la faisant rouler par la pression sur la lamelle le corps cellulaire apparaît comme un prisme, dont le grand axe est deux fois plus long que le noyau et les petits mesurent 0,006 millimètres. La dis-

sociation est difficile et montre que les cellules adhèrent fortement les unes aux autres. Cette adhérence est surtout prononcée à l'extrémité des cellules qui regarde le stroma ; appelons cette extrémité pour éviter toute confusion face limitante de la cellule, la réunion de ces faces sera, par conséquent, la limite de la formation cellulaire. Cette face limitante est formée par ce qu'on appelle le plateau. Tous les plateaux adhèrent fortement les uns aux autres par leurs bord.

Cette adhérence est au moins aussi forte que celle qui existe entre les cellules et son plateau. En examinant à de forts grossissements on aperçoit une mince membrane, un kyste, un « basement membrane » entre la face limitante des cellules et le stroma fondamental. On arrive par la dissociation des coupes à avoir des lambeaux de cette membrane ; elle se colore en rose pâle par l'éosine et la saphranine et en gris par l'hématoxyline, elle est homogène et dépourvue de tout élément cellulaire.

Ainsi, la formation cellulaire est séparée du reste de la tumeur par une mince membrane homogène dont la nature est difficile à déterminer. Disons dès maintenant que cette disposition rappelle les rapports des papilles de la peau avec la couche muqueuse de Malpighi.

La présence des filaments nucléaires et des anses dans les noyaux de la couche bordante est un indice de la division indirecte de ses cellules. Entre les corps cellulaires on ne découvre pas de fibrilles. Examinés à un fort grossissement les noyaux de cette couche des cellules ne sont pas tous sur une seule ligne, plusieurs des cellules se trouvent dans l'angle aigu, ouvert vers le centre du cylindre formé

par les deux cellules voisines ; d'autres sont encore plus rapprochées du centre, et enfin quelques-unes ont quitté presque complètement le rang serré de cellules et se trouvent ainsi dans l'intérieur du cylindre ; la lumière de ce cylindre est remplie par les cellules, celles qui sont tout près de la paroi conservent encore leur forme prismatique ou cylindrique, tandis que les centrales offrent par contre les aspects des plus divers. Les unes sont aplaties, les autres sont étoilées et rappellent d'une manière frappante les cellules centrales de l'épithélioma d'origine paraden-taire décrites par M. Malassez ; je renvoie le lecteur à son mémoire où il trouvera d'excellents dessins.

En ce qui concerne notre tumeur ces cellules centrales sont la transformation directe de celles venues de la couche bordante ; la vacuolisation du corps finit par faire confondre les limites des cellules ; le protoplasma entourant le noyau envoie des prolongements dans tous les sens ou pour dire plus exactement les parois des vacuoles directement continues avec le protoplasma central du corps cellulaire forment les bras qui donnent à la cellule son aspect étoilé. Les corps ronds ou ovoïdes mentionnés plus haut sont fréquents à l'intérieur des cylindres.

J'ai pu reconstituer le mode de leur formation.

On voit fréquemment la couche périphérique des cellules s'invaginer vers l'intérieur du cylindre, elle n'entraîne nulle part le segment du stroma adjacent.

La membrane basale elle-même ne suit la portion invaginée que dans une petite étendue.

Ainsi est formée une petite lame de deux couches de cellules se touchant par leur face limitante. Quelquefois

sur une seule de ces languettes on voit son sort futur ; au point où elle prend son origine elle ne contient que deux couches de cellules, plus loin d'autres cellules viennent s'ajouter à l'extrémité opposée à la face limitante des cellules ; elles ne forment pas de couches distinctes, à l'extrémité de la languette qui sur la coupe est piriforme, la masse de cellules est encore plus considérable et, en même temps, celles qui sont le plus périphériques s'amincissent s'imbriquent les unes sur les autres comme des pelures d'oignons ; dans cette masse cellulaire on remarque quelques cellules calcifiées.

Les globes complètement développés avaient leurs cellules calcifiées. Se développent-ils tous, ainsi que nous l'avons dit, nous ne pouvons l'affirmer. Nous verrons plus loin quand nous parlerons de l'origine de notre tumeur que d'autres considérations sont favorables pour admettre que l'invagination est le mode exclusif de formation de nos globes, ajoutons que l'acide acétique ne donne pas de bulles de gaz en dissolvant les sels calcaires de leurs cellules.

Jamais on ne trouve à l'intérieur des cylindres de vaisseaux sanguins ou lymphatiques, ni de fibres conjonctives.

Dans quelques cylindres les cellules de l'amas central prennent une dimension considérable. Dans ce cas leur protoplasma est réticulé et les parois des vacuoles sont formées par les fines mailles du reticulum.

On ne constate non plus deux cylindres emboîtés.

Il nous reste maintenant à décrire l'envahissement de la formation cellulaire par les corps myxomateux. Les

endroits ainsi envahis sont rares, on ne trouve que quelques points dans toute la tumeur, cette circonstance nous a permis de comprendre l'influence de l'envahissement myxomateux sur la forme générale des parties atteintes de la formation cellulaire et sur les cellules elles-mêmes. Nous avons dit plus haut que la dégénération myxomateuse siégeait le plus souvent sur la portion médiane des travées conjonctives; dans ce cas la formation cellulaire est séparée du corps myxomateux par une bande du stroma typique que nous nommerons le stroma normal.

Si on examine les cylindres à ce niveau, on y remarque des changements notables dans l'état de leurs cellules; la couche unique bordante a perdu sa régularité, elle a perdu son caractère de revêtement épithélial, la prolifération a produit des amas de cellules diversement disposées qui conservent pourtant le caractère épithélial de continuité immédiate des éléments; plus loin, en suivant la circonférence du cylindre, les cellules bordantes reprennent leur disposition caractéristique.

La réalité de ces rapports entre l'apparition de la dégénération myxomateuse et le changement dans l'arrangement des cellules peut être démontrée par l'examen des coupes en séries et par l'étude de l'envahissement myxomateux des cylindres eux-mêmes. L'idée déjà émise par les auteurs, celle qui veut que le changement dans les amas cellulaires soit consécutif, secondaire, à des lésions des vaisseaux, affectés de la même dégénération, n'est soutenable dans le fait particulier mentionné plus haut, puisque dans toute l'étendue de la bande normale

du stroma interposée entre les amas cellulaires et la production myxomateuse les vaisseaux sanguins et lymphatiques sont en grand nombre d'aspect normal.

Sur d'autres endroits où la bande interposée est encore plus mince, le revêtement épithélial perd presque complètement son caractère primitif différencié et, au lieu d'être en présence d'un cylindre dont les parois sont formées par une seule couche épithéliale et dont la lumière est comblée par les grosses cellules tantôt étoilées tantôt vacuolisées, nous avons devant nous un cylindre plein dont toutes les cellules se ressemblent.

Comment interpréter cette coexistence de la transformation myxomateuse du stroma et de la différence déjà acquise par les amas cellulaires ? Nous ne croyons pas que cette coexistence dépende de l'évolution indépendante de deux parties de la tumeur, l'examen des préparations nous montre le lien régional étroit qui existe entre les parties évoluées de la manière décrite plus haut. Là où la dégénération myxomateuse est au début et n'occupe qu'une petite portion centrale d'une large travée, le revêtement épithélial n'offre au même niveau aucun écart de son type habituel. Ainsi pour nous la dégénération myxomateuse du stroma est un fait primitif qui retentit sur la formation cellulaire à travers la bande conjonctive restée normale. Cette action à distance n'a rien de mystérieux, en dernière analyse ; là où elle a pu être faite elle s'explique par les échanges nutritifs chimiques déviés de leur type habituel par la présence de nouveaux éléments. La dégénération myxomateuse s'étend de plus en plus vers

la formation cellulaire et dans quelques endroits limités de la tumeur elle l'envahit.

Dans ces foyers les cylindres perdent leur caractère et ils sont transformés en travées d'amas de cellules de même type morphologique ; ces dernières sont plus ou moins cubiques ou ovales, possèdent un noyau sphérique et ne contiennent entre elles ni substance intercellulaire ni fibres conjonctives ; les cellules cubiques sont ordinairement à la périphérie des travées quand ces dernières ont l'épaisseur de plusieurs cellules sur une coupe transversale. Les travées cellulaires sont d'une épaisseur beaucoup plus inférieure que celles formées par les cylindres.

D'après cette rapide description on voit que les portions de notre tumeur envahies par la dégénération myxomateuse sont comparables en grande partie aux tumeurs dites « cylindromes. » Je répète ici encore une fois que les régions ainsi envahies sont une partie minime de la tumeur et le hasard seul me les a fait voir. Ajoutons encore que les amas cellulaires envahis prennent une disposition différente de la disposition habituelle. Les uns sont en larges plaques épaisses de 3 ou 4 couches de cellules dont la périphérie s'anastomose par des travées cellulaires de 2 ou 3 cellules de diamètre avec les amas voisins ; la substance myxomateuse remplit les espaces formés par ces travées. Cette disposition montre qu'en même temps que l'envahissement se produit la prolifération cellulaire ne cesse pas, mais elle prend une forme particulière. Cette prolifération est moins active que l'envahissement, et ce dernier finit par détruire complètement les amas cellulaires. Le mode

d'envahissement a été décrit par M. Malassez d'une façon complète dans son mémoire sur le « cylindrome ».

Nous pouvons formuler de la manière suivante le résumé de la formation cellulaire :

La plus grande partie de notre tumeur, et, en même temps sa partie vitale, est constituée par une formation exclusivement cellulaire avec différenciation nette en deux groupes de cellules, les unes périphériques de forme cylindrique placées sur un seul rang limitées du côté du stroma conjonctif par une membrane basale homogène ayant tous les caractères d'un épithélium de revêtement, type malpighien ; les autres centrales du type tantôt adamantin, tantôt épidermique. Tous les amas cellulaires sont en continuité les uns avec les autres. Sous l'influence de l'envahissement myxomateux la disposition des cellules se change par suite d'un nouveau mode de prolifération.

Toutes les tumeurs organisées cellulaires ont leur point de départ dans les cellules d'un tissu normal de l'organisme.

Quelle est la nature et quelle est l'origine de notre tumeur ?

Sa nature est clairement indiquée par sa partie cellulaire, dont la description vient d'être faite ; elle est manifestement épithéliale et la tumeur est un épithélioma. Nous n'avons pas pu, pour des raisons indépendantes de nous, suivre, le rasoir à la main, jusqu'à l'origine régionale de notre tumeur, elle s'est développée à la base du cerveau de manière qu'un plan vertical antéro-postérieur passant par la tige pituitaire l'aurait coupé en deux parties latérales symétriques ; elle adhérerait à la selle turcique,

nous ne savons pas à quelles parties ; l'axe de la tige pituitaire, si cette dernière n'avait pas été détruite par la tumeur, aurait été en même temps l'axe vertical de la tumeur.

Notre tumeur a pris son origine certainement dans l'épithélium de la glande pituitaire et en voici les raisons :

La glande pituitaire est formée par l'invagination de la partie du sinus buccal qui provient d'une façon certaine du feuillet ectodermique ; elle est par conséquent de même origine que les débris épithéliaux paradentaires et les glandes salivaires. Le développement de cette glande est comparable à plusieurs points de vue à celui des toncilles.

Notre tumeur est un épithélioma du type malpighien ; avec ses cellules basales limitées par une basement membrane, avec des globes « épidermiques » dont les cellules plates se sont développées à l'extrémité opposée à la face limitante des cellules cylindriques, avec ses cellules étoilées du type adamantin, elle ne peut tirer son origine que de l'épithélium de revêtement d'origine ectodermique.

Le lien territorial étroit avec la tige pituitaire, dépendance directe du système nerveux central, qui contient elle aussi un épithélium de revêtement d'origine ectodermique, épithélium épendymaire, peut-il être pris en considération dans la recherche de l'origine de la formation épithéliale de notre tumeur ? Outre que le stroma tout entier est constitué par le tissu conjonctif, dont les fibres présentent tous les caractères chromo-chimiques comme

telles, nous n'avons aucun exemple de prolifération des cellules épendymaires donnant lieu à des productions pareilles à la formation cellulaire de notre tumeur. La gliomatose du système nerveux central a des caractères spécifiques qui ne permettent pas de la confondre avec l'épithélioma malpighien.

Les cas de gliomatoses dites massives ont une toute autre histoire de développement et la preuve de leur réalité comme production épendymaire est loin d'être faite.

Il y a une autre raison qui permet d'écarter l'origine épendymaire de notre tumeur.

L'épithélium épendymaire provenant de la couche cellulaire du canal central du système nerveux conserve le mode de prolifération, quand il en est atteint, caractéristique pour les éléments de ce canal.

« Les cellules bordant le canal de l'épendyme sont au début du développement les cellules-mères de toutes les autres, dit M. Vignal dans son important travail sur le développement du système nerveux, c'est d'elles que dériveront tous les éléments propres à la moelle. »

La prolifération de ces cellules se fait du centre vers la périphérie de la moelle, et les cellules de la névroglie sont disséminées et solitaires dans la moelle.

Dans les moelles des adultes dépourvues de toutes lésions appréciables on voit quelquefois la prolifération limitée de l'épithélium épendymaire, les amas cellulaires perdent leur caractère épithélial et deviennent solitaires ; il en est de même dans les malformations du canal épendymaire, le canal partiellement double par exemple, les cellules proliférées deviennent solitaires. Dans les moelles

atteintes des lésions systématiques ou non on constate aussi souvent la prolifération de l'épithélium épendymaire et les cellules néoformées deviennent solitaires ou irrégulièrement groupées en petit nombre.

Ce mode de prolifération est général aux cellules mères du canal central. Mais on dira que la formation cellulaire de notre tumeur présente aussi une rangée de cellules renfermant les amas de cellules solitaires et par conséquent le caractère morphologique de la prolifération des cellules épendymaires correspond à celui des cellules de la tumeur ; dans cette objection on oublie que pour remplir les conditions de prolifération des cellules de notre tumeur il faut retourner les cellules épendymaires de manière que leur bout central devient périphérique et leur bout prolifique soit dirigé vers le centre ; en somme il faut admettre une invagination de la couche épendymaire ; mais, une fois cette invagination admise, comment expliquer la formation des globes épidermiques avec leurs cellules plates imbriquées les unes sur les autres comme les pelures d'oignons ? Dans quelle phase de l'évolution de l'épithélium épendymaire forme-t-elle des cellules plates imbriquées ? Ce n'est ni dans l'évolution normale ni dans l'évolution pathologique, à notre connaissance du moins. Il faut ajouter encore que chaque fois qu'il y a une prolifération des cellules épendymaires entre les amas et entre chaque cellule les fibrilles névrogliques abondent ; nous avons vu plus haut que dans la formation cellulaire on ne trouve aucun élément fibrillaire. Quant l'épithélium épendymaire prolifère on trouve à l'intérieur des amas cellulaires des capillaires sanguins

de nouvelle formation, ce qui n'est pas applicable à notre cas. Ainsi entre l'épithélium de l'épendyme et son mode connu de réaction et la formation cellulaire de la tumeur il n'y a de ressemblance qu'en ce que tous les deux proviennent du feuillet ectodermique. Nous sommes forcés d'admettre l'origine pituitaire de notre tumeur ; sa disposition glandulaire s'explique par cette origine.

La mince capsule périphérique qui est identique par sa structure à la pie-mère paraît au premier abord défavorable à l'idée d'origine pituitaire de la tumeur, mais il n'en est rien en réalité ; la voie la plus favorable à la propagation de la prolifération épithéliale était la tige pituitaire, ces cellules après avoir détruit complètement ou en partie le lobe postérieur du corps pituitaire (formation nerveuse) aurait pû facilement suivre la tige pituitaire pour envahir le tuber cinereum dont nous n'avons pu trouver aucune trace dans notre portion de la tumeur, et nous croyons que sa capsule est la pie-mère des parties nerveuses détruites. Une fois nous avons trouvé à la limite interne de la capsule quelques cellules triangulaires en partie détruites avec un gros noyau nucléolé et ressemblant à des cellules pyramidales. Mais cette constatation est trop insuffisante pour en tirer des conclusions précises et elle n'est nullement en contradiction avec la thèse que nous soutenons.

Au début de notre travail nous nous sommes proposé d'examiner la moelle épinière confiée à nous par M. Raymond pour élucider quelques points particuliers de la tumeur de la base du cerveau.

Le point à élucider était le suivant : comment se fait-il

que dans les parois adventices de notre tumeur se soient développés les vaisseaux lymphatiques? Est-ce un fait banal dans les tumeurs épithéliales ou est-il particulier à notre tumeur.

Tant que nous sachions, les anatomo-pathologistes se sont peu occupés des vaisseaux et de leur développement dans les tumeurs.

Les tumeurs, qu'elles soient d'origine microparasitaire ou évolutionnaire, peuvent être considérées comme des greffes particulières. Une tumeur est toujours greffée sur un tissu normal de l'économie, ses vaisseaux sont les branches vasculaires de la région envahie par elle, et il faut que les vaisseaux nourriciers de la tumeur arrangent leurs mailles capillaires et leur direction de manière à subvenir aux besoins de la tumeur.

L'accroissement des vaisseaux se fait, soit au dépend des éléments cellulaires des parois des vaisseaux préexistants, soit par la formation libre et indépendante.

Dans ce dernier cas les vaisseaux de nouvelle formation finissent par s'anastomoser avec les premiers.

Si on se rappelle ce qui a été dit à propos des petits vaisseaux capillaires de notre tumeur on ne trouvera pas d'exagération dans ce qui suit : les vaisseaux de notre tumeur proviennent de deux origines, les uns, dépourvus d'espaces lymphatiques dans leurs parois sont nés par formation indépendante ; les autres, qui en sont pourvus, sont produits par la croissance directe des branches vasculaires préexistant dans la région envahie.

Étudions maintenant les vaisseaux de nouvelle for-

mation dans le tissu nerveux pour saisir leur rapport avec le revêtement lymphatique.

L'espace qu'on appelle lymphatique, qui entoure les vaisseaux sanguins dès le début de leur entrée dans le tissu nerveux, est considéré comme le prolongement de l'espace sous-arachnoïdal ; en effet, l'injection faite dans cet espace pénètre dans les gânes lymphatiques des vaisseaux cérébro-médullaires, mais on ne sait pas si le développement des gânes lymphatiques est continu ou s'il est discontinu. S'il nous était permis d'émettre une opinion fondée sur quelques observations personnelles faites sur le développement des vaisseaux de la moelle épinière des cobayes, nous dirions que la plupart des gânes lymphatiques ont un développement continu de la périphérie de la moelle vers sa profondeur et que les parois de ces gânes sont formées aux dépens des éléments cellulaires des parois préexistantes ; cette affirmation énoncée en des termes biologiques sera exprimée ainsi : l'accroissance des gânes lymphatiques des vaisseaux du système nerveux central est le résultat de l'évolution héréditaire des cellules de leurs parois.

Je comprends tout le côté hypothétique de cette assertion, mais elle m'est imposée par mes recherches personnelles dont je ne peux trouver dans la littérature actuelle ni affirmation, ni réfutation, faute d'études sur ce sujet.

La moelle normale contient deux sortes de capillaires : les capillaires munis et les capillaires dépourvus de gânes lymphatiques. Ces derniers sont les plus minces, ce sont de véritables capillaires embryonnaires, dont les parois sont formées encore par les cellules vaso-formatrices pri-

mitives ; leur lumière est comblée par un seul globule rouge.

L'expérience suivante, très instructive, est facile à exécuter : en découvrant la surface cérébrale on fait une injection d'iodure de potassium à 1 pour 100 contenant des carapaces de diatomées fossiles dans l'espace sous-arachnoïdal d'un chien ; 24 heures après, on trouve dans les gaines lymphatiques quelques leucocytes ayant englobé des diatomées, on n'en trouve pas généralement dans les leucocytes en dehors des gaines. Si, sur le même animal, dans un point éloigné de la première injection, on avait fait en même temps une injection du même liquide dans le tissu cérébral (injection interstitielle), on aurait trouvé dans cette région les diatomées dans les leucocytes libres et dans les leucocytes contenus dans les gaines lymphatiques. Il en est de même si on fait ces deux expériences sur deux animaux différents. La conclusion est celle-ci : les leucocytes libres entrent, dans un moment donné, dans les gaines lymphatiques des vaisseaux sanguins ; ceux qui y sont déjà, s'ils les quittent pour passer dans le tissu, le fait est rare et ne peut avoir aucune portée générale.

Après ces préliminaires nous comprendrons avec plus de facilité les phénomènes qui se sont passés dans notre moelle.

Une coupe transversale traitée par la méthode de Weigert montre déjà à l'œil nu une grande lésion dans tous les cordons nerveux ; à un faible grossissement, on y voit une grande quantité de vaisseaux, surtout dans la moitié postérieure de la moelle, où les tubes nerveux sont très rares. Les coupes faites dans la paraffine, aussi minces qu'on peut les désirer et colorées successivement par hématoxy-

line, l'éosine et la saphranine, permettent d'étudier les détails suivants : les cordons postérieurs et latéraux sont criblés de grosses cellules rondes à noyaux fortement colorés par l'hématoxyline, leur corps est rempli de boules serrées les unes contre les autres, ce qui donne l'aspect d'une mosaïque au protoplasma, ces boules semblent entourées d'un réseau qui prend naissance au voisinage du noyau ; souvent on trouve ces cellules dans les tubes nerveux, appliquées contre le cylindre-axe coloré en rouge ; dans d'autres endroits elles contiennent des morceaux pelotonnés de cylindre-axe, longs de deux ou trois fois le diamètre de la cellule.

La moelle, dans ces points, paraît être déchirée en lambeaux par des tout petits ennemis en nombre considérable. Mon ami M. Babinski a, il y a déjà plusieurs années, décrit le mécanisme de la disparition de la myéline causée par les leucocytes dans la sclérose en plaques.

Par place le nombre de vaisseaux est prodigieux.

Les vaisseaux sanguins dépourvus de gânes lymphatiques ne présentent rien de particulier, tantôt ils contiennent un globule rouge, tantôt un globule blanc, je n'ai pas pu saisir le stade de passage de ce dernier à travers la paroi.

Les vaisseaux d'un calibre plus grand, munis d'une gâne lymphatique, ont leurs parois tantôt normales, tantôt épaissies.

Tous les espaces lymphatiques ont été élargis et remplis de grosses cellules pareilles à celles que nous avons décrites plus haut. Un vaisseau vu de profil paraissait contenu dans un manchon de plusieurs rangées de cellules ;

ce manchon le suivait jusqu'à la périphérie de la moelle.

Dans plusieurs gaines lymphatiques on constatait une grande prolifération de l'épithélium de la paroi adventice, les minces et plates cellules à noyau allongé vu de profil, le grand axe parallèle à la direction du vaisseau, remplissaient tout l'espace lymphatique.

Dans les endroits où cette hyperplasie était encore plus prononcée la lumière du vaisseau sanguin s'aplatissait, ne montrait qu'un mince espace linéaire ne donnant passage qu'à une seule rangée de globules rouges ; souvent elle disparaissait complètement ; dans ce cas toute cette formation avait l'aspect d'une petite tumeur en forme d'un petit tube plein cylindrique ; les cellules qui la formaient n'étaient nullement des leucocytes, on s'en assurait par la dissociation et par la présence parmi elles des véritables leucocytes ; ces derniers séparaient quelquefois par une couche continue le vaisseau sanguin de sa tunique ainsi hyperplasiée, leur corps mesurait de 0,030 à 0,040 millimètres.

Ainsi nous voyons que les cellules dites périthélium vasculaire de notre moelle n'ont aucune tendance à se disséminer comme cela était dans la tumeur ; dans les foyers d'activité vitale (hypertrophie, hyperplasie, hyperkinésie), aussi bien dans la tumeur que dans la moelle, les cellules de la tunique adventice proliféraient ; mais, comment expliquer que dans le premier cas ces cellules s'isolaient, devenaient solitaires, tandis que dans le second elles restaient au foyer même de prolifération ? Il n'est guère admissible d'attribuer cette différence au degré de mouvement des cellules, nous n'avons aucune raison

d'admettre la motilité de ces cellules. Pour nous le fait s'explique par l'interposition des fibres du tissu conjonctif entre les cellules périthéliales dans la tumeur tandis qu'elle manque dans la moelle épinière. On a beaucoup exagéré le rôle des tractus piemériens dans la formation de la charpente de soutènement des cordons médullaires. Ce qu'on prenait pour le tissu conjonctif qui par des traversées épaisses pénètre dans la moelle de la périphérie vers le centre n'est, en réalité, que des épaisses couches de fibrilles névrogliales ; M. Weigert affirme avoir constaté cet état de chose par sa méthode dont il garde encore le secret. La coloration que nous avons indiquée plus haut permet d'étudier la névroglie dans tous ses détails sur les coupes fines. La moelle est pauvre en fibres conjonctives dans l'état normal et pathologique, ce qui ressort des travaux récents de MM. Raymond, Achard, Blocq et surtout de ceux de M. Weigert.

D'après tout ce qui a été dit on comprend que la prolifération des cellules périthéliales reste en foyer dans la moelle épinière par manque de tissu conjonctif fibrillaire qui se forme d'une manière générale entre les cellules périthéliales qui ne sont que des cellules fixes du tissu conjonctif. Il nous reste maintenant à comprendre le rôle des gânes lymphatiques des vaisseaux. Nous avons vu plus haut, dans l'expérience d'injection des diatomées, que les leucocytes errants, migrants les ramassent dans les espaces interstitielles du tissu nerveux et les portent avec eux dans les gânes lymphatiques ; tandis qu'ils ne quittent pas les espaces lymphatiques pour envahir le tissu nerveux. On peut se demander d'où arrivent les leucocy-

tes libres ; comme j'ai dit plus haut je n'ai pas pu saisir leur passage à travers les parois des capillaires dépourvus de gaines lymphatique, mais on peut admettre avec une grande probabilité cette porte d'entrée, facile à franchir pour les leucocytes.

Nous avons vu que notre tumeur possédait un nombre appréciable de vaisseaux lymphatiques en outre des gaines lymphatiques des vaisseaux sanguins, mais malgré leur richesse la quantité de leucocytes libres, migrants, était relativement pauvre.

Comme nous l'avons vu là où ils se trouvaient réunis à l'intérieur des vaisseaux ou en dehors d'eux ils étaient pour la plupart polynucléaires, l'aspect en boudin contourné du noyau des leucocytes est des plus varié, et il peut facilement induire en erreur ; mais, dans notre cas, chaque noyau était bien distinct.

Il n'en est pas du tout de même pour la moelle, des leucocytes d'une grosseur énorme, remplis de gouttelettes de myéline et de morceaux de cylindre-axe, n'avaient aucune tendance à se diviser, tandis que d'autres, le corps maigre, loin du champ de bataille, au milieu d'un tissu sain, contenaient souvent deux ou trois noyaux.

Le rapport immédiat entre la nutrition abondante et la division des leucocytes est peu étudié, mais voici ce qu'on peut déjà avancer sur ce sujet.

On a remarqué déjà depuis longtemps que la meilleure nourriture pour les leucocytes est la myéline, l'injection de débris de la moelle dans le sac lymphatique de la grenouille fournit des leucocytes énormes, égaux aux corps granuleux, sans que la division nucléaire soit exagérée.

Nous signalons le fait sans pouvoir l'expliquer d'une façon satisfaisante.

Avant de finir je voudrais signaler une particularité observée dans la division du noyau des leucocytes.

On sait que leur division se fait directement sans que leur noyau passe les stades caryocinétiques.

Quelques auteurs ont affirmé avoir observé chez eux d'une façon exceptionnelle la division indirecte.

Parmi le grand nombre de leucocytes polynucléaires que j'ai examinés dans la tumeur, quelques-uns présentaient un aspect particulier. A côté d'un noyau isolé dans le corps du leucocyte on en voyait un autre plus gros, allongé, à limites peu distinctes; la structure intime de ce dernier noyau était complètement différente de celle du premier, tandis que le premier ne laissait voir aucune structure appréciable, dans le second on distinguait des filaments irrégulièrement disposés.

Dans d'autres cellules, à côté d'un noyau sans structure, on en voyait deux autres encore incomplètement séparés, et à structure fibrillaire. Je n'ai pas eu à ma disposition des grossissements assez puissants pour étudier le phénomène en détail.

Voici comment nous pourrions résumer cette constatation: il est probable que le noyau des leucocytes, se multipliant en général par la division directe, peut, dans certaines conditions, subir la division indirecte, mais avant il doit éliminer une partie de sa substance.

Le sort futur de ces éléments nous est complètement inconnu; y a-t-il dans ce phénomène l'indice d'une hétéroplasie? Nous n'en savons rien.

CONCLUSIONS

1° La tumeur dont nous avons fait l'objet d'une étude histologique est un épithélioma du type malpighien.

2° Elle s'est développée très probablement aux dépens de l'épithélium de la glande pituitaire.

3° Au moment de la mort du sujet, porteur de la tumeur, elle était en pleine évolution hyperplasique.

4° Cette hyperplasie s'effectuait par la division indirecte.

5° La dégénération myxomateuse est apparue au sein du stroma conjonctif et n'a envahi la formation cellulaire que secondairement.

6° L'apparition de cette dégénération produit un changement dans la forme des éléments de la formation cellulaire et dans leur groupement, d'autant plus manifeste que la lame interposée du stroma normal est plus mince.

7° Dans les points où la formation cellulaire est envahie par cette dégénération elle prend l'aspect de la néoformation appelée « cylindrome », comme il a été décrit par M. Malassez.

8° La richesse des vaisseaux et des gaines lymphatiques péri-vasculaires s'explique par l'origine arachnoïdopiemérienne du stroma fondamental.

9° La prolifération du périthélioma vasculaire est sui-

vie généralement de l'interposition des fibres conjonctives et n'est qu'un fait banal, qui se rencontre dans les foyers hyperplasiques de différentes natures.

10° La formation de la paroi des gaines lymphatiques est un résultat probable de l'évolution héréditaire de ses cellules.

11° Les leucocytes migrants traversent les parois des fins capillaires dépourvus de gaines lymphatiques, deviennent interstitiels et arrivent dans les gaines lymphatiques probablement par les espaces généraux de même nom. Leurs propriétés phagocytiques se manifestent dans la deuxième phase de leur parcours.

12° La multiplication des globules blancs peut se faire dans des conditions non encore déterminées par la division indirecte.

13° Il n'y a aucun rapport entre la rapidité de la diapédèse et la fréquence de division cellulaire.

14° L'abondante nutrition des leucocytes n'est pas une condition immédiate de leur division.

15° La tumeur ne porte aucune trace de l'action destructive directe des leucocytes.

16° Vu la constance avec laquelle la nutrition des leucocytes se fait par l'incorporation des corps solides ou demi-solides il y a lieu de se demander si ce n'est pas exclusivement de cette manière que leur nutrition se fait.

BIBLIOGRAPHIE

Coloration. Structure et division du noyau. Mémoires consultés d'après les indications du traité de Loukijanoff.

Flemming. — Zellsubstanz, Kern und Zelltheilung, 1882.

Altmann. — Studien uber die Zelle, 1886.

Rabl. — Ueber Zelltheilung. Morphologische Jahrbuch Bd. X, 1884.

Van Gehuchten. — L'axe organique du noyau. La cellule, t. V, 1889.

Kosinski. — Etude sur les différents types du noyau chez l'homme, Gazette hebdomadaire, 1887.

Loukijanoff. — L'hypothèse sur la structure du noyau. Société de Biologie de Varsovie, 1889 (en russe).

Ehrlich. — Methodologische Beiträge zur physiologie und pathologie der verschidenen Formen der Leucocyten. Zeitschrift f. Klin. Medecin, 1880.

Cornil. — Sur la multiplication ect. Arch. de phys. norm. et pathol., 1887.

Goyer. — De la méthode de coloration des glandes muqueuses. C. R. de la Société de biologie de Varsovie, 1889.

Kosinski. — De la différence de coloration des noyaux en repos et en division dans les carcinomes, etc. Médecin, 1888, n. 6 (en russe).

- Péremèjeko.** — Ueber die Theilung der Zellen. Centralblatt f. d. med. Wiss., 1878 (division indirecte des leucocytes).
- Arnold.** — Ueber feinere Structur der Zellen unter normalen und pathologieschen Bedingungen Virchow's Arch., 1879.
- Cornil.** — Sur le procédé de division indirecte des noyaux et des cellules épithéliales dans les tumeurs. Arch. de phys. nor. et path., 1886.
- Filbri.** — Ueber indirecte Zelltheilungin pathol. Neubildungen. Diss. Bonn, 1887.
- Weigert.** — Bemerkudgen über das Neurogliegerüst des Meuschlichen Central nervensystems Anatomischer Anzeiger, 1890, n. 19.
- Chaslin.** — Note sur l'anatomie pathologique de l'épilepsie dite essentielle C. R. Soc. de biologie, 1889 (étude de la névroglie).
- Boucelski.** — Application de la méthode de coloration de Gaule aux lésions de la paralysie générale. Medecins koe obossenie, n° 10, 1890.

Calcification.

- Litten.** — Ueber pathologische verkalkung und kalkmetastasen. Virchow's Arch., 1881.
- Friedlander.** — Ueber verkalkung der Sanglienzenellen. Voir la bibliographie dans la thèse de M. Poulalion : « Les pierres du poumon ».

Epithéliomas.

- Malassez.** — Sur l'existence d'amas épithéliaux autour de la

racine des dents et sur le rôle pathologique des débris épithéliaux paradentaires. Travaux du labor. d'hist. au Collège de France, Tome X.

Malassez. — Sur le cylindrome. Arch. de physiologie, 1883, n° 2.

Dagonet. — Tumeur de la dure-mère crânienne. Arch. de médecine expérimentale, 1892, n° 3 (où on trouvera la bibliographie des tumeurs à la base du cerveau).

Vu : le Président de la thèse,
CHARCOT.

Vu : le Doyen,
BROUARDEL.

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
GRÉARD.

